 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.03.11 J South Med Univ, 2016, 36(3): 356-360

临床研究

阿托伐他汀强化治疗可减少大脑中动脉支架置入后脑血管事件的发生

高菊华[1],高小平[2],潘速跃[1]
[1]南方医科大学南方医院神经内科,广东 广州 510515;[2]湖南师范大学第一附属医院//湖南省人民医院神经内科,湖南 长沙 410005

摘要:目的 观察已接受长期他汀治疗的脑梗死患者,大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)支架植入围手术期服用负荷剂量的阿托伐他汀对其近期脑血管事件的影响及机制探讨。**方法** 选择2010年1月~2014年11月在我科接受大脑中动脉支架植入术的脑梗死患者40例。随机分为强化组(术前使用阿托伐他汀80 mg/d预处理3 d,术后原剂量巩固3 d,之后20 mg/d维持)和对照组(同期均匀给予阿托伐他汀20 mg/d),每组20例。抽血检测术前24 h、术后24 h血清high-sensitive C-reactive protein(hs-CRP)、soluable extracellular matrix metalloproteinase inducer(EMMPRIN/CD147)及soluable vascular cell adhesion molecule-1(sVCAM-1)水平变化;术后1个月行神经专科及DSA随访,观察主要终点事件(支架内急性血栓形成、再狭窄、短暂性脑缺血发作、脑梗死复发、再次介入治疗及死亡)的发生情况。**结果** 两组术前24h各指标无差异($P>0.05$)。强化组术后24 h血清hs-CRP、sCD147及sVCAM-1水平显著低于对照组($P<0.05$);强化组血清hs-CRP、sCD147及sVCAM-1水平在支架植入术后较术前显著下降($P<0.05$)。对照组术后较术前有一定程度的升高($P>0.05$);术后1个月强化组主要终点事件发生率显著低于对照组($P<0.05$)。**结论** 对于已接受长期他汀治疗的脑梗死患者,大脑中动脉支架植入围手术期服用负荷剂量的阿托伐他汀能显著降低血清hs-CRP、sCD147及sVCAM-1水平,减少脑血管事件的发生。
关键词:脑梗死;大脑中动脉支架植入术;sCD147;阿托伐他汀

Perioperative intensive statin therapy improves outcomes in patients with ischemic stroke undergoing middle cerebral artery stent implantation

GAO Juhua[1], GAO Xiaoping[2], PAN Suyue[1]
[1]Department of Neurology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; [2]Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, China

Abstract: Objective To investigate whether intensive statin therapy during the perioperative period improves outcomes in patients undergoing middle cerebral artery (MCA) stent implantation for ischemic stroke. **Methods** Forty patients with ischemic stroke undergoing delayed stent implantation in our department from January, 2010 to November, 2014 were randomized to intensive statin group (atorvastatin, 80 mg/day, 3 days before till 3 days after intervention; n=20) and standard therapy group (atorvastatin, 20 mg/day, n=20). All the patients received long-term atorvastatin treatment thereafter (20 mg/day). Serum levels of C-reactive protein (CRP), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), and soluble extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN/CD147) were measured at 24 h before and 24 h after the intervention. The primary end point was procedure-related intra-stent thrombosis, 1-month incidence of major adverse cerebrovascular events (stroke, transient ischemic attack, in-stent restenosis, death or unplanned revascularization). **Results** The basic clinical data were similar between the two groups before the intervention ($P>0.05$). In the intensive therapy group, the levels of CRP, VCAM-1, and sCD147 were significantly lower at 24 h after the intervention than the levels before intervention ($P<0.05$) and the postoperative levels in the standard therapy group ($P<0.05$). The levels of CRP, VCAM-1, and sCD147 were all increased after the intervention in the standard therapy group ($P>0.05$). The incidence of primary end point was lower in intensive therapy group than in standard therapy group ($P<0.05$). **Conclusion** In patients undergoing MCA intravascular stent implantation for ischemic stroke, perioperative intensive statin therapy improves the patients' outcomes, reduces the levels of CRP, VCAM-1 and sCD147 molecules, and lowers the incidences of cerebrovascular events.
Key words: cerebral infarction; MCA stent implantation; sCD147; atorvastatin

卒中是严重威胁人类生命健康的一类疾病。介入治疗因其微创、安全的突出优势逐步成为治疗脑动脉狭窄的常用手段,但术中出现的斑块破裂、微血栓形成、内膜撕裂、内皮结构与功能的损伤以及术后支架内再狭窄等并发症成为影响疗效的重要因素[1],介入治疗围手术期药物应用策略至关重要。近年来,随着基础研究和循证医学[2-4]的深入,人们发现他汀类药物除具有调脂作用外,还可以通过减轻炎症反应、改善内皮功能、

收稿日期:2015-10-21
基金项目:2011年度湖南师范大学第一附属医院仁术科研课题基金;2011年度辉瑞中国血脂异常与动脉硬化科研基金
作者简介:高菊华:博士,主治医师,E-mail: gaojh406@126.com
通信作者:潘速跃,博士,主任医师, E-mail: Pansuyue82@qq.com

稳定粥样斑块等发挥多重血管保护作用。在心脏研究领域，ARMYDA[5-6]系列研究证实经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)前短期负荷剂量他汀治疗对心肌保护的益处，为术前负荷他汀的应用提供了有利依据。在缺血性卒中患者介入治疗围手术期短期使用负荷剂量他汀能否改善患者的预后及其发挥作用的机制如何，目前相关研究甚少。介入术中术后的炎症反应、内皮功能的活化以及不稳定斑块的脱落是手术期缺血事件的预测因素。超敏C反应蛋白(hs-CRP)作为炎症反映的重要标志物，是导致心血管疾病的独立危险因素[7]，活化的血管内皮细胞可释放血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)，是预测心血管病未来死亡率最为显著而独立的标记物[8]，而sCD147可以刺激巨噬细胞分泌合成MMP从而参与动脉粥样硬化斑块不稳定的发生[9]。因此，本研究旨在观察已接受长期他汀治疗的脑梗死患者，大脑中动脉支架植入围手术期服用负荷剂量的阿托伐他汀能否降低1个月主要终点事件的发生，同时测定术前术后血清hs-CRP、sCD147及VCAM-1水平变化，探讨其发挥血管保护作用的机制，为脑梗死介入治疗围手术期药物应用策略的制定提供依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择2010年1月~2014年11月在我科接受大脑中动脉支架植入术的脑梗死患者40例，采用随机数字表法分为强化组和对照组各20例。强化组男性13例，女性7例，年龄60.23±11.23岁；对照组男性12例，女性8例，年龄61.0±10.6岁。入选标准：(1)年龄18~85岁；(2)首次发生脑梗死，均符合全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准，并经头颅CT或MRI证实(发病时间超过6 h，不在溶栓治疗范围内)；(3)全脑血管造影显示与症状相关的血管狭窄程度为70~99%，狭窄长度<15 mm，狭窄远端血管直径正常，拟行择其支架置入手术；(4)已经接受正规他汀类药物治疗1个月以上。排除标准：(1)心房纤颤、急性动脉夹层、动脉炎、烟雾病、放射治疗导致的血管病变或肌纤维发育不良者；(2)短暂性脑缺血发作和可逆性缺血性神经功能缺损及CT示出血性梗死者；(3)有严重出血倾向，特别是有消化道溃疡或出血史者；(4)动脉狭窄处存在明显的钙化迹象，预计难以扩张、血管腔内有明显的血栓、动脉狭窄远端灌注很差；(5)30 d内有颅内出血或出血性脑卒中、颅内肿瘤、颅内动静脉畸形或颅内动脉瘤(除外动脉瘤直径≤5 mm，并位于不同的循环区域)；(6)症状性冠状动脉狭窄率>50%并需要血管重建的患者；(7)活动性肝病或血清转氨酶超过正常上限3倍，肾功能不全失代偿期，严重心功能不全(左室射血分数<30%)；(8)他汀类药物过敏者，正在使用强化他汀类药物治疗者，既往及现有肌病病史；(9)孕期、哺乳期女性；(10)合并其他恶性疾病者。本研究获得医院伦理委员会批准，所有患者自愿参加并签署知情同意书。

1.2 方法

强化他汀组术前使用阿托伐他汀(商品名立普妥，辉瑞公司)80 mg/d预处理3 d，术后原剂量巩固3 d，之后20 mg/d维持)和对照组(均匀给予阿托伐他汀20 mg/d)，两组均予常规治疗(抗血小板、疏通血管、保护脑细胞、康复理疗及规范的降糖降压等)。服药期间出现肌肉疼痛不能耐受或者天门冬氨酸氨基转移酶(AST)≥正常高值3倍、肌酸激酶(CK)≥正常高值5倍、血肌酐(CR)≥221 μmol/L等严重不良反应需停药。

1.3 检测及观察指标

所有患者分别在支架植入术前24 h及术后24 h采集血液，EDTA-Na2抗凝，离心后收集血浆标本。并随访1个月内主要终点事件(支架内急性血栓形成、再狭窄、短暂性脑缺血发作、脑梗死复发、再次介入治疗及死亡)的发生情况。hs-CRP采用免疫比浊法检测，按照说明书在免疫荧光分析仪上测定，正常参考值0~4 mg/L。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测sCD147及sVCAM-1水平，试剂盒为晶美公司提供，严格按照说明书操作。同是测定外周血血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白AI、载脂蛋白B及血红蛋白、白细胞、血小板计数、肝肾功能等生化指标及血液指标。

1.4 统计学分析

使用SPSS13.0统计软件，资料以均数±标准差表示，组内比较采用配对t检验，两组间比较采用成组设计t检验；计数资料以率或构成比表示，组间比较采取卡方检验，$P<0.05$认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较

两组患者在年龄、性别、高血压、糖尿病、血脂、吸烟、既往冠心病史及血管狭窄程度等基线特征没有显著性差异($P>0.05$，表1)，对照组有1例(5%)放弃支架植入，强化组有1例(5%)因支架达不到病变位置而终止。

2.2 血清hs-CRP、sCD147及sVCAM-1水平

两组患者术前比较均无统计学意义($P>0.05$，表2)；强化组术后24hhs-CRP、sCD147及sVCAM-1水平显著低于对照组，差异具有统计学意义($P<0.05$，表2)；与术前相比，强化组术后hs-CRP、sCD147及sVCAM-1水平有一定程度的下降，差异具有统计学意义($P<0.05$，表2)；对照组术后较术前有一定程度的升高，差异无统计学意义($P>0.05$，表2)。

表1 两组患者的基线特征

Tab.1 Demographic and clinical data in the 2 groups (n=20, *Mean±SD*)

Parameter	Intensive statin group	Control group
Age (year)	60.23±11.23	61.0±10.7
Man (%)	13（65.0）	12（60.0）
Hypertension [n(%)]	17（85.0）	19（95.0）
Diabetes [n(%)]	9（45.0）	10（50.0）
Lipid disorders [n(%)]	17（85.0）	17（85.0）
Smoke [n(%)]	12（60.0）	11（55.0）
LDL-C (mmol/L)	2.62±1.20	2.54±1.32
TC (mmol/L)	4.18±1.03	4.14±1.19
TG (mmol/L)	2.28±0.18	2.36±0.28
HDL-C (mmol/L)	1.29±0.20	1.39±0.41
Previous coronary disease [n(%)]	6（30.0）	7（35.0）
Degree of the MCA stenosis [n(%)]		
70%-79%	8（40.0）	8（40.0）
80%-89%	8（40.0）	9（45.0）
90%-99%	4（20.0）	3（15.0）

表2 两组患者血清hs-CRP、sCD147及sVCAM-1水平比较

Tab.2 Comparison of serum hs-CRP, sCD147 and sVCAM-1 levles between the 2 groups (*Mean±SE*)

Group	hs-CRP（mg/L）		sCD147（pg/L）		sVCAM-1（ug/L）	
	24 h preoperative	24 h postoperative	24 h preoperative	24 h postoperative	24 h preoperative	24 h postoperative
Intensive group	5.16±0.94	3.15±1.05[a]	3.13±0.92	1.02±0.18[a]	709.81±66.56	442.25±54.75[a]
Control group	3.92±0.57	4.12±0.07[b]	2.91±0.63	3.25±0.47[b]	724.13±72.21	768.03±50.75[b]

[a]P<0.05 *vs* preoperative; [b]P<0.05 *vs* intensive group.

2.3 主要终点事件及不良反应

对照组有1例患者出现急性支架内血栓形成，经溶栓治疗后好转。1个月后随访所有患者，对照组有目标动脉区域脑梗死和短暂性脑缺血发作各1例，强化组有目标动脉区域短暂性脑缺血发作1例，两者均无支架内再狭窄和死亡发生。主要终点事件发生率分别为15.79%和5.26%，强化组低于对照组，差异有统计学意义（P<0.05，表3）。两组患者均无因肝肾功能明显受损或CK明显升高超过正常值3倍以上而需要停药者。

表3 两组患者主要终点事件比较

Tab.3 Comparison of the primary end point between the 2 groups (*Mean±SD*)

Group	Intrastent thrombosis	Restroke	TIA	Restenosis	Death	Total	Incidence
Intensive group (n=19)	0	0	1	0	0	1	5.26%
Control group (n=19)	1	1	1	0	0	3	15.79%

3 讨论

脑血管支架植入术中斑块脱落/血栓形成、术后支架内再狭窄等并发症的发生使得患者的致残率、死亡率及卒中复发率大大上升，寻求合适的药物干预、探讨最佳的围手术期治疗方案具有重要的现实意义。

多项研究证实[10-11]，他汀在降胆固醇的同时，具有

多种独立其降脂作用外的功效，即他汀的多效性。包括减轻炎症反应、改善内皮功能、稳定粥样硬化斑块等。早期ARMYDA(阿托伐他汀减少血管成形术中心肌损害)研究[12]入选稳定型心绞痛患者77人，PCI术前7 d服用或不服用阿托伐他汀40 mg/d，术前及术后8 h、24 h检测心肌坏死标志物，结果显示他汀治疗组和对照组围手术期心肌梗死(根据CK-MB判断)发生率分别为5%和18%(P=0.025)，证实了术前短期强化他汀治疗可降低围手术期心肌梗死的发生。ARMYDA-RECAPTURE[8]研究入选既往已经服用过他汀药物治疗的人群，结果同样发现PCI术前负荷量阿托伐他汀治疗(术前12 h阿托伐他汀80 mg+术前2 h阿托伐他汀40 mg)仍可显著改善预后。因此，无论患者既往是否服用过他汀类药物，PCI术前大剂量阿托伐他汀都可以使围手术期的心脏不良事件发生率显著降低。目前有关他汀类药物围手术期短期强化治疗在缺血性卒中患者介入治疗中的作用研究尚少。本研究发现已接受长期他汀治疗的脑梗死患者，大脑中动脉支架植入围手术期服用负荷剂量的阿托伐他汀能显著降低血清炎症因子水平，减少主要终点事件的发生。

超敏C反应蛋白(hs-CRP)作为炎症反映的重要标志物，是导致心脑血管疾病的独立危险因素[13]。而活化的血管内皮细胞可释放血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)，VCAM-1独立于经典的高危因素，是预测心血管病未来死亡率最为显著而独立的标记物[14]。已有研究显示，通过他汀类药物干预可使循环中hs-CRP、VCAM-1下降从而改善预后。在普伐他汀炎症/C反应蛋白评价研究中，普伐他汀治疗组的高敏CRP(hs-cRP)比对照组显著降低[15]，ARMYDA-ACS CAMs研究[16]发现，术前短期他汀治疗的患者在PCI术后血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)和血浆E选择素都显著低于对照组。在服用他汀药物24 h后，炎症因子[如C反应蛋白，白细胞介素-6和单核细胞趋化蛋白(MCP)-1]均可显著降低。本研究观察到，已接受长期他汀治疗的脑梗死患者，大脑中动脉支架植入围手术期间再次服用负荷剂量的阿托伐他汀能显著降低术后24 h血清hs-CRP、sVCAM-1水平，支持强化他汀的早期应用；对照组患者术后各指标表达水平较术前有增高趋势，但无统计学意义，可能由于这部分患者既往已经接受正规他汀及其他脑梗死治疗，故术后炎症因子水平无明显改变。

介入术中易损斑块脱落、微血栓形成是急性缺血事件发生的重要原因[17]，近年来国内外已有较多文献证明MMPs特别是MMP-9是斑块易损性增加的重要标志[18]。CD147作为一种新发现的细胞表面黏附分子，又称为细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(EMMPRIN)，可刺激人成纤维细胞分泌MMPs。我们的前期研究[19-20]发现CD147在兔颈动脉粥样硬化斑块局部的巨噬细胞中表达且其表达量的增加与局部MMP-9活性增强一致，并且与斑块的易损指数呈强正相关，阿托伐他汀可通过下调CD147、MMP-9的表达发挥稳定斑块的作用。而脑梗死患者介入治疗前后外周血血清中sCD147表达水平变化及阿托伐他汀干预对其影响有待进一步研究。本研究发现，短期强化阿托伐他汀治疗能够降低脑梗死患者血清sCD147水平，减少MMPs表达，从而起到稳定斑块、减少血栓形成降低主要终点事件发生。

总之，对于既往已接受长期他汀治疗的脑梗死患者，大脑中动脉支架植入围手术期服用负荷剂量的阿托伐他汀能够降低血清hs-CRP、sCD147及VCAM-1水平，进一步减少1个月主要终点事件的发生，这为脑梗死介入治疗围手术期药物应用策略的制定提供了依据。当然，我们的研究结论还有待在多中心、大样本临床试验中得到验证。

参考文献：

[1] Muramatsu T, Onuma Y, Zhang Y, et al. Progress in treatment by percutaneous coronary intervention: the stent of the future[J]. Rev Esp Cardiol, 2013, 66(6): 483-96.

[2] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2004, 364(9435): 685-96.

[3] Amarenco P, Callahan IA, Campese VM, et al. Effect of High-Dose atorvastatin on renal function in subjects with stroke or transient ischemic attack in the SPARCL trial[J]. Stroke, 2014, 45(10): 2974-82.

[4] Jiao YG, Hu F, Zhang ZA, et al. Efficacy and safety of Loading-Dose rosuvastatin therapy in elderly patients with acute coronary syndromes undergoing elective percutaneous coronary intervention [J]. Clin Drug Investig, 2015, 35(12): 777-84.

[5] Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49 (12): 1272-8.

[6] Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(6): 558-65.

[7] Abd TT, Eapen DJ, Bajpai A, et al. The role of C-reactive protein as a risk predictor of coronary atherosclerosis: implications from the Jupiter trial[J]. Curr Atheroscler Rep, 2011, 13(2): 154-61.

[8] Rathouska J, Nemeckova I, Zemankova L, et al. Cell adhesion molecules and eNOS expression in aorta of normocholesterolemic mice with different predispositions to atherosclerosis [J]. Heart Vessels, 2015, 30(2): 241-8.

[9] Wan CP, Rong J, Zhu XL, et al. Function of CD147 in atherosclerosis and atherothrombosis[J]. J Cardiovasc Trans Res, 2015, 8(1): 59-66.

[10] Marchione P, Vento C, Morreale M, et al. Atorvastatin treatment and carotid plaque morphology in first-ever atherosclerotic transient ischemic attack/stroke: a Case-Control study[J]. J Stroke Cerebrovas Dis, 2015, 24(1): 138-43.

[11] Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Plaque REgression with Cholesterol absorption Inhibitor or Synthesis inhibitor Evaluated by IntraVascular UltraSound (PRECISE-IVUS Trial): Study protocol for a randomized controlled trial[J]. J Cardiol, 2015, 66(3/4): 353-8.

[12] Pasceri V, Patti G, Nusca A, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention - Results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study[J]. Circulation, 2004, 110(6): 674-8.

[13] Xie J, Zhang XH, Zhu WY. Values for serum procalcitonin,C-reactive protein,and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in predicting survival of patients with early-onset stroke-associated pneumonia[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2): 4713-6.

[14] Soto ME, Abigail Reyes-Villatoro M, Marquez R, et al. Evaluation and analysis of plasma soluble adhesion molecules in patients with coronary ectasia and atherosclerotic coronary artery disease[J]. Arch Med Res, 2014, 45(6): 478-83.

[15] Ray KK, Cannon CP, Cairns R, et al. Prognostic utility 0f apoB/AI, total cholesteroI/HDL, non-HDL cholesterol, or hs-CRP as predictors of clinical risk in patients receiving statin therapy after acute coronary syndromes:results from PROVE IT-TIMI 22[J]. Arteroscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(3): 424-30.

[16] Patti G, Chello M, Gatto L, et al. Short-term atorvastatin preload reduces levels of adhesion molecules in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Results from the ARMYDA-ACS CAMs (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Cell Adhesion Molecules) substudy[J]. J Cardiovasc Med, 2010, 11(11): 795-800.

[17] 李公信, 王露朝, 刘 芃, 等. 超小超顺磁性氧化铁增强MRA联合炎症因子检测兔动脉粥样硬化易损斑块[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(9): 1324-8.

[18] Koenig W, Khuseyinova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(1): 15-26.

[19] 高菊华, 高小平. 颈动脉粥样硬化斑块CD147、MMP-9表达及阿托伐他汀干预的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2010, 9(11): 1081-5.

[20] Gao JH, Gao XP, Pan SY. Effect of minocycline on carotid atherosclerotic plaques[J]. Neurol Res, 2013, 35(8): 844-50.

（编辑:经 媛）